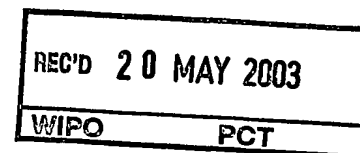


**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****10 / 506423**  
**02 SEP 2004****Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 10 447.6

**Anmeldetag:** 09. März 2002

**Anmelder/Inhaber:** MSE Pharmazeutika GmbH, Bad Homburg/DE

**Bezeichnung:** Verwendung von Ubichinonen zur Beeinflussung der  
Histaminwirkung

**IPC:** A 61 K 31/122

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. März 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hiebing

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**BEST AVAILABLE COPY**

020586de CS/tg

8. März 2002

### **Verwendung von Ubichinonen zur Beeinflussung der Histaminwirkung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Ubichinonen zur Behandlung von Entzündungserkrankungen und Beeinflussung der Wirkung von Histaminen.

Ubichinone sind prenylierte Chinone und in der Tier- und Pflanzenwelt weit verbreitet. Es handelt sich um Derivate von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon, die in Sechsstellung linear verknüpfte Isopreneinheiten aufweisen. Je nach Anzahl der Isopreneinheiten werden die Ubichinone als Q-1, Q-2, Q-3 usw. bezeichnet. Bei den meisten Säugetieren einschließlich des Menschen überwiegt Q-10 (2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzochinon). Ubichinone dienen als Elektronenüberträger in der Atmungskette, sie sind beteiligt an der zyklischen Oxidation und Reduktion von Substraten im Zitronensäurezyklus. Ubichinone  $Q_n$  sind Voraussetzung für die Energieversorgung aller Zellen. Der oxidative Stress, der unter anderem durch hohen Sauerstoffverbrauch entsteht, löst Schäden an den Membranen von Mitochondrien und Zellen aus, die zu akuten oder degenerativen Störungen führen.

Ubichinone wurden bisher in der Therapie von Herzerkrankungen verwendet.

WO 00/47192 offenbart die Verwendung von Ubichinonen zur Behandlungen von Schmerzen.

Histamine gehören zu den zentralen Mediatoren von Entzündungsreaktionen. Üblicherweise werden beispielsweise bei der Aktivierung von Mastzellen durch immunologische Stimuli pre-formierte Mediatoren wie Histamin aus Granula durch Exozytose freigesetzt, gleichzeitig kommt es zur Neusynthese von Prostaglandin, SRS-A und anderen Leukotrienen.

Ishihara et al. beschreiben in Arzneimittelforschung 35 (1), Nr. 6, (1985) Seite 929 die Wirkung von Ubichinon Q-10 auf die Freisetzung von Histaminen oder SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis) aus präpariertem Lungengewebe und Tracheastücken von Meerschweinchen. Untersucht wurde die Histaminfreisetzung bei Einwirkung von  $\gamma$ -Globulin auf Lungengewebe, hierbei wurde gefunden, dass die Ausschüttung von Histaminen und SRS-A verringert wurde. Die Kontraktion des Lungengewebes durch zugesetztes Histamin wurde bei kontinuierlicher Verabreichung von Coenzymen Q 10 erhöht. Das Gewebe war nicht belüftet.

Im Gegensatz hierzu wurde nun gefunden, dass Ubichinone die Wirkung von Histamin und anderen Mediatoren vermindern können.

Ubichinone im Sinne dieser Anmeldung umfassen Ubichinon- $Q_n$ -Verbindung, wobei n bevorzugt im Bereich 8 bis 10 liegt. Ubichinone umfassen weiterhin die Ubihydrochinone, die mit den Ubichinonen im Gleichgewicht stehen sowie einfache Ester der Ubihydrochinone mit kurzkettingen Carbonsäuren mit 1 bis 10 C-Atomen, beispielsweise Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure, die nach der Applikation in die entsprechenden Ubichinone umgewandelt werden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich um das 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzochinon.

Mittel zur Hemmung der Histaminfreisetzung sind bekannt. Überraschenderweise wurde jedoch nun gefunden, dass Ubichinone in der Lage

sind, die Wirkung von Histaminen zu vermindern. Die Verminderung kann soweit gehen, dass es zur einer Aufhebung der Wirkung von Histamin kommt.

Gegenstand der Erfindung ist daher zum einen die Verwendung von Ubichinon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungserkrankungen. Besonders geeignete Erkrankungen sind bronchopulmonale Entzündungserkrankungen, da durch die Gabe von Ubichinon die Bronchokonstriktion vermindert werden kann. Ubichinon eignet sich daher zur Behandlung von Asthma, Bronchitis, Lungenentzündung, Heuschnupfen. Besonders zur Behandlung von allergischem Asthma sind Ubichinone geeignet. Durch die Histaminwirkung kommt es beim allergischen Asthma zu einer Erstarrung und Versteifung des Lungengewebes. Durch die Hemmung der Wirkung des Histamin stellen Ubichinone ein geeignetes therapeutisches Mittel dar.

Auch in Fällen der Multiple Chemical Sensivity (MCS) sind Ubichinone zur Behandlung geeignet.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung kann Ubichinon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verminderung der Wirkung von Histamin nach einer Histaminausschüttung genutzt werden. Histaminausschüttung ist ein zentraler Bestandteil in vielen Körperreaktionen, beispielsweise bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (Typ 1) beim Endotoxinschock, bei Verbrennungen, bei Nierenversagen und bei pharmaka-induzierten Histaminausschüttung.

Solche pharmaka-induzierten Histaminausschüttungen können durch verschiedene Mittel ausgerufen werden. Häufig sind sie im Zusammenhang mit dem Einsatz von D-Tubocurarin, Suxamethonium, Opiaten, Röntgenkontrastmitteln, Narkotika und Chloroquin.

Die Ubichinone können in auf den jeweiligen Anwendungsfall angepassten Formen eingesetzt werden. Je nach Art der Applikation können orale, inhalative, intravenöse, intraarterielle, subkutane, intrakutane, intramuskuläre oder topische Applikationsformen gewählt werden. Besonders geeignet sind Anwendungsformen, bei denen Ubichinon in Form von Nanopartikeln mit einer Größe von 10 bis 1.000 nm vorliegen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Ubichinon zur Beeinflussung der Wirkung von Histamin und anderen Mediatoren. Andere Mediatoren sind solche Mediatoren, die ebenfalls als Reaktion in Entzündungsprozessen freigesetzt werden, insbesondere PAF (platelet activating factor), Leukotriene sowie SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis).

Damit eignen sich Ubichione zur Beeinflussung der Bronchokonstriktion der Lunge, des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der Elastizität der Lunge, von Darmkontraktion, Epitelkontraktionen, Gefäßkontraktionen, zur Verminderung von Katcholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark, histaminbedingtem Juckreiz oder Schmerz an Nervenendigungen, übermäßiger Magensaftsekretion, Tachykardie und der positiv inotrope Wirkung am Herzen.

Figur 1 zeigt die Wirkung von CoQ-10 im Versuch gemäss Beispiel 1.

K = Kontrolle

His = Histamin

CoQ = Coenzym Q

Sol = Solvenz (Ethanol, Glycin, Cecithin, Tns-Puffer pH 7,4)

\*\*\* =  $P < 0,001$

\*\* =  $P < 0,01$

Die Wirkungsweise von Ubichinon wird durch das folgende Beispiel näher erläutert.

### **Beispiel 1**

Isolierte, perfundierte und ventilierte Lungen von erwachsenen Ratten (280 bis 330g Körpergewicht) wurden 50 µg/Lunge Histamin injiziert. Dies löste nach 2 bis 3 Stunden eine Konstriktion an den Bronchien- und Pulmonalgefäßen mit Abnahme der Lungendehnbarkeit aus. Die vorherige Zugabe von 2,7 µm CoQ-10 im Perfusat verhinderte die verzögerte Histaminreaktion vollständig und schwächte die spontane Lungengefäß-Vasokonstriktion sogar unter der Kontrollperfusion ab.

**Patentansprüche**

1. Verwendung von Ubichinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungserkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Entzündungserkrankungen bronchopulmonale Entzündungserkrankungen sind.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die bronchopulmonale Entzündungserkrankungen ausgewählt sind aus Asthma, Bronchitis, Lungenentzündung, allergisches Asthma, Multiple Chemical Sensivity, Heuschnupfen.
4. Verwendung von Ubichinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verminderung der Wirkung von Histamin während und/oder nach einer Histaminausschüttung.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Histaminausschüttung ausgewählt sind aus Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (Typ I), Endotoxinschock, pharmaka-induzierte Histaminausschüttung, Nierenversagen und Verbrennung.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmaka-induzierte Histaminausschüttung durch D-Tubocurarin, Suxamethonium, Opiate, Röntgenkontrastmittel, Narkotika und/oder Chloroquin hervorgerufen wird.
7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Ubichinon in Form von Nanopartikeln mit einer Größe von 10 bis 1000 nm vorliegt.

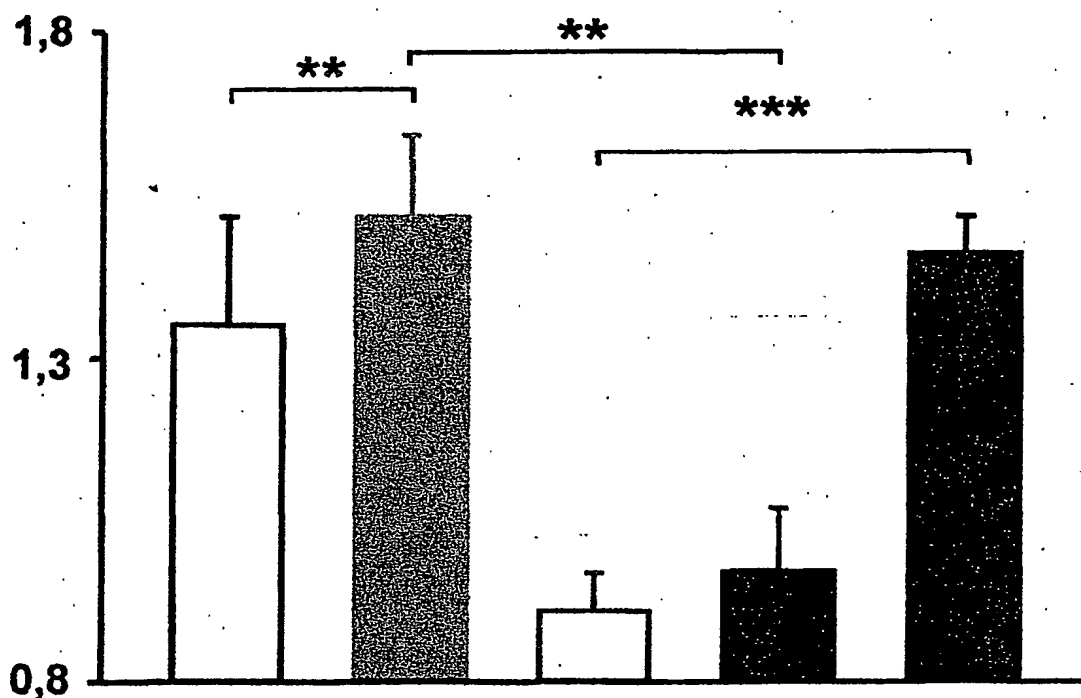
8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in einer Form zur oralen, inhalativen, intravenösen, intraarteriellen, subkutanen, intrakutanen, intramuskulären, topischen Anwendung vorliegt.
9. Verwendung von Ubichinonen zur Beeinflussung der Wirkung von Histaminen und anderen Mediatoren.
10. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Mediatoren ausgewählt sind aus der Gruppe PAF und, Leukotriene.
11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass Ubichinonen zur Beeinflussung der Bronchokonstriktion der Lunge, des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der Elastizität der Lunge, Darmkontraktionen, Epithelkonstriktion, Gefäßkontraktionen, zur Verminderung von Katecholaminausschüttungen aus dem Nebennierenmark und/oder histaminbedingten Juckreiz oder Schmerz an Nervenendigungen, übermäßiger Magensaftsekretion, Tachykardie und/oder der positiv inotropen Wirkung am Herzen.
12. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass Ubichinon in Form von Nanopartikeln mit einer Größe von 10 bis 1000 nm vorliegt.
13. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Ubidacarenon 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzochinon ist.



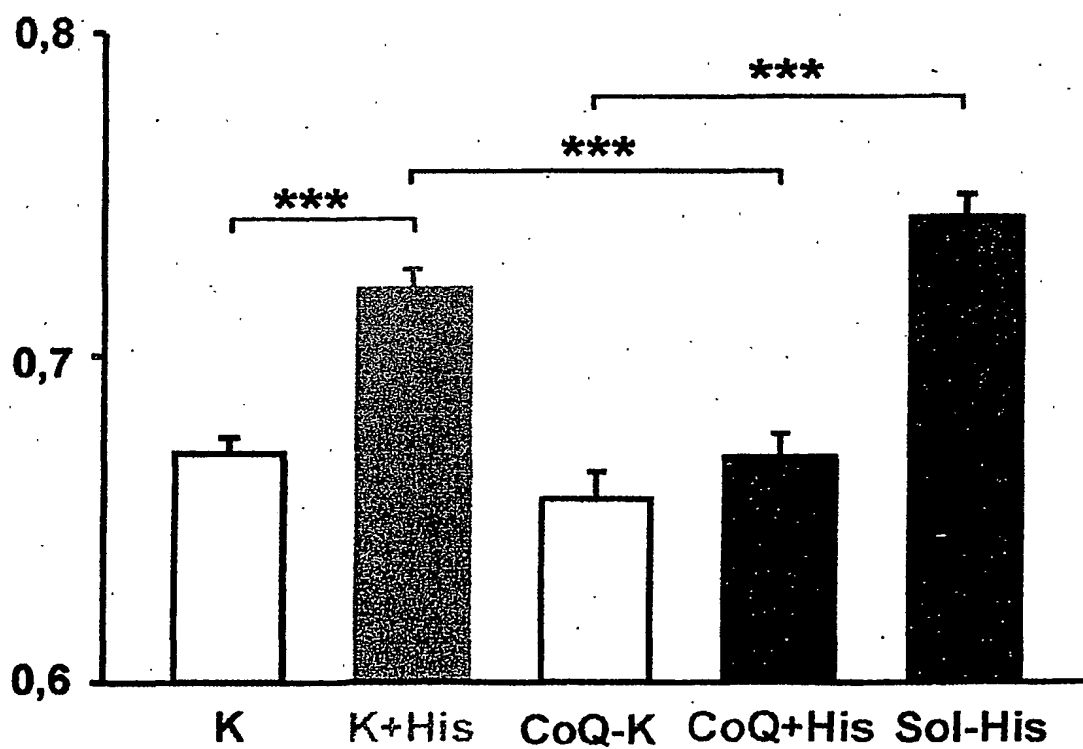
### Zusammenfassung

Verwendung von Ubichinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur  
Behandlung von Entzündungserkrankungen.

Pulmonalgefäß-Widerstand  
[mm H<sub>2</sub>O/ml/min]



Bronchial-Widerstand  
[cm H<sub>2</sub>O/ml/s]



Figur 1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**